

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Purnamasari, 2014). Istilah diabetes berasal dari Bahasa Yunani yang berarti siphon, ketika tumbuh menjadi suatu saluran untuk mengeluarkan cairan yang berlebihan, dan melitus dari Bahasa Yunani dan latin yang berarti madu (Bilous dan Donelly, 2015).

Diabetes mellitus menjadi masalah kesehatan masyarakat utama karena komplikasinya bersifat jangka pendek dan jangka panjang (Bilous dan Donelly, 2015). Selain itu karena diabetes sudah merupakan penyakit global dan sudah merupakan suatu epidemik, banyak penelitian dilakukan untuk mencoba mengatasinya (Zimmet dalam Purnamasari, 2014).

2.1.2 Klasifikasi

Bilous dan Donelly (2014) menyebutkan klasifikasi diabetes saat ini berdasarkan pada etiologi penyakit. Terdapat empat kategori diabetes:

1) Diabetes Tipe 1 (DM Tipe 1)

Tipe ini juga disebut diabetes mellitus tergantung-insulin. Penyebabnya adalah penghancuran sel beta pancreas, biasanya mengarah pada defisiensi insulin absolut, baik autoimun ataupun idiopatik.

2) Diabetes Tipe 2 (DM Tipe 2)

Tipe ini juga disebut diabetes mellitus tidak tergantung insulin, disebabkan oleh penurunan sensitivitas jaringan target terhadap efek metabolic insulin. Penurunan sensitivitas terhadap insulin ini seringkali disebut sebagai resistensi insulin (Guyton dan Hall, 2012).

3) Diabetes Tipe Khusus Lain

Tipe ini disebabkan oleh kondisi seperti endokrinopati, penyakit eksokrin pankreas, sindrom genetik, induksi obat atau zat kimia, infeksi, sindrom genetik lain terkadang berhubungan dengan diabetes.

4) Diabetes Gestasional

Diabetes yang terjadi pertama kali saat kehamilan.

2.1.3 Metabolisme Glukosa

Glukosa yang diabsorpsi ke dalam darah menyebabkan sekresi insulin dengan cepat setelah menyantap makanan tinggi karbohidrat. Insulin selanjutnya menyebabkan ambilan, penyimpanan, dan penggunaan glukosa yang cepat oleh hampir semua jaringan tubuh, namun terutama otot, jaringan adiposa, dan hati (Guyton dan Hall, 2012).

Mekanisme yang dipakai oleh insulin untuk menyebabkan terjadinya ambilan glukosa dan penyimpanan di hati meliputi beberapa langkah yang hampir terjadi secara bersamaan:

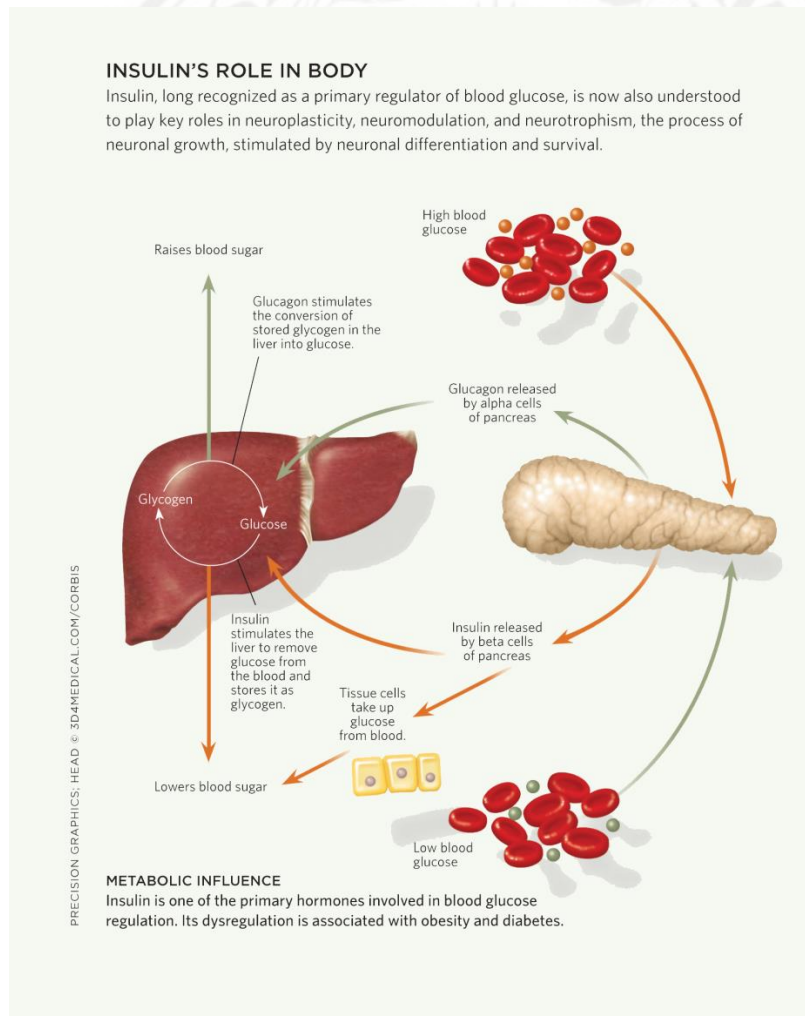
1. Insulin menghambat fosforilase hati, yaitu enzim utama yang menyebabkan terpecahnya glikogen hati menjadi glukosa.
2. Insulin meningkatkan ambilan glukosa dari darah oleh sel-sel hati. keadaan ini terjadi dengan meningkatkan aktivitas enzim glukokinase,

yang menyebabkan timbulnya fosforilasi awal dari glukosa setelah glukosa berdifusi ke dalam sel-sel hati.

3. Insulin meningkatkan aktivitas enzim-enzim yang meningkatkan sintesis glikogen, termasuk enzim glikogen sintetase, yang bertanggung jawab untuk polimerase unit-unit monosakarida untuk membentuk molekul glikogen.

Efek akhir seluruh kerja ini adalah meningkatnya jumlah glikogen dalam hati (Guyton dan Hall, 2012).

2.1.4 Pengaturan Kadar Glukosa Darah



(3D4Medical.com, 2012)

Gambar 2.1
Pengaturan Kadar Glukosa Darah

Mekanisme yang dipakai untuk pengaturan kadar glukosa darah adalah sebagai berikut

- 1) Hati berfungsi sebagai suatu sistem penyangga glukosa darah yang sangat penting. Artinya, saat glukosa darah meningkat, sebanyak dua pertiga dari seluruh glukosa yang diabsorpsi dari usus dalam waktu singkat akan disimpan di hati dalam bentuk glikogen. Lalu, selama beberapa jam berikutnya, bila konsentrasi glukosa darah dan kecepatan sekresi insulin berkurang, hati akan melepaskan glukosa kembali ke dalam darah.
- 2) Fungsi insulin dan glukagon sama pentingnya dengan sistem pengatur umpan balik untuk mempertahankan konsentrasi glukosa darah normal. Bila konsentrasi glukosa darah meningkat sangat tinggi, sekresi insulin akan terjadi; insulin selanjutnya akan mengurangi konsentrasi glukosa darah kembali ke nilai normalnya. Sebaliknya, penurunan kadar glukosa darah akan merangsang sekresi glukagon; selanjutnya glukagon ini akan berfungsi secara berlawanan, yakni akan meningkatkan kadar glukosa darah agar kembali ke nilai normalnya.
- 3) Pada saat hipoglikemia berat, timbul suatu efek langsung akibat kadar glukosa darah yang rendah terhadap hipotalamus, yang akan merangsang sistem saraf simpatis. Selanjutnya, hormon epinefrin yang disekresikan oleh kelenjar adrenal menyebabkan pelepasan glukosa lebih lanjut dari hati.
- 4) Akhirnya, sesudah beberpa jam dan beberapa hari, sebagai respon terhadap keadaan hipoglikemia yang lama, akan timbul sekresi hormone pertumbuhan dan kortisol, dan kedua hormon ini mengurangi kecepatan

pemakaian glukosa oleh sebagian besar sel tubuh, dan sebaliknya akan meningkatkan metabolisme lemak (Guyton dan Hall, 2012).

Pengaturan glukosa darah ini sangat penting karena secara normal glukosa merupakan satu-satunya bahan makanan yang dapat digunakan oleh otak, retina, epitel germinal gonad dalam jumlah yang cukup untuk menyuplai jaringan tersebut secara optimal sesuai dengan energi yang dibutuhkan (Guyton dan Hall, 2012).

2.1.5 Patofisiologi Diabetes Melitus

2.1.5.1 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 1

Kehancuran autoimun dari pankreas β -sel, menyebabkan kekurangan sekresi insulin dalam gangguan metabolik yang terkait dengan DM Tipe 1. Selain hilangnya sekresi insulin, fungsi pankreas sel α juga abnormal dan ada sekresi glukagon yang berlebihan. Biasanya, hiperglikemia menyebabkan berkurangnya sekresi glukagon. Namun, pasien dengan IDDM, sekresi glukagon tidak berkurang karena hiperglikemia (Raju dan Raju, 2010 dalam Ozougwu et al, 2013). Contoh yang paling menonjol dari gangguan metabolisme ini adalah bahwa pasien dengan DM Tipe 1 cepat berkembang menjadi diabetes ketoasidosis apabila tidak ada pemberian insulin. Meskipun kekurangan insulin adalah kerusakan utama dalam DM Tipe 1, ada juga akibat dari kerusakan dalam pemberian insulin.

Kekurangan insulin menyebabkan lipolisis yang tidak terkendali dan peningkatan kadar asam lemak bebas dalam plasma, yang menekan metabolisme glukosa di jaringan perifer seperti otot skeletal. Hal ini

mengganggu pemanfaatan glukosa dan kekurangan insulin juga menurunkan ekspresi sejumlah gen diperlukan jaringan target untuk merespon secara normal terhadap insulin seperti glukokinase di hati dan *Glucose Transporter 4* (GLUT 4) dalam jaringan adiposa. Oleh karena itu, gangguan metabolik utama yang dihasilkan dari kekurangan insulin pada DM Tipe 1 yaitu, terganggunya metabolisme glukosa, lipid dan protein (Ozougwu, 2013)

2.1.5.2 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Individu dengan DM Tipe 2 memiliki tingkat sekresi insulin yang berbeda seperti pasien dengan DM Tipe 1. Individu dengan gangguan toleransi glukosa mengalami hiperglikemia meskipun memiliki terdapat insulin yang tinggi dalam plasma. Hal ini menunjukkan bahwa mereka tahan terhadap aksi insulin atau biasa disebut dengan resistensi insulin. Resistensi insulin adalah penyebab utama dari DM Tipe 2, namun beberapa peneliti berpendapat bahwa kekurangan insulin adalah penyebab utama karena tingkat moderat resistensi insulin tidak cukup untuk menyebabkan DM Tipe 2 (Raju dan Raju, 2010 dalam Ozougwu, 2013).

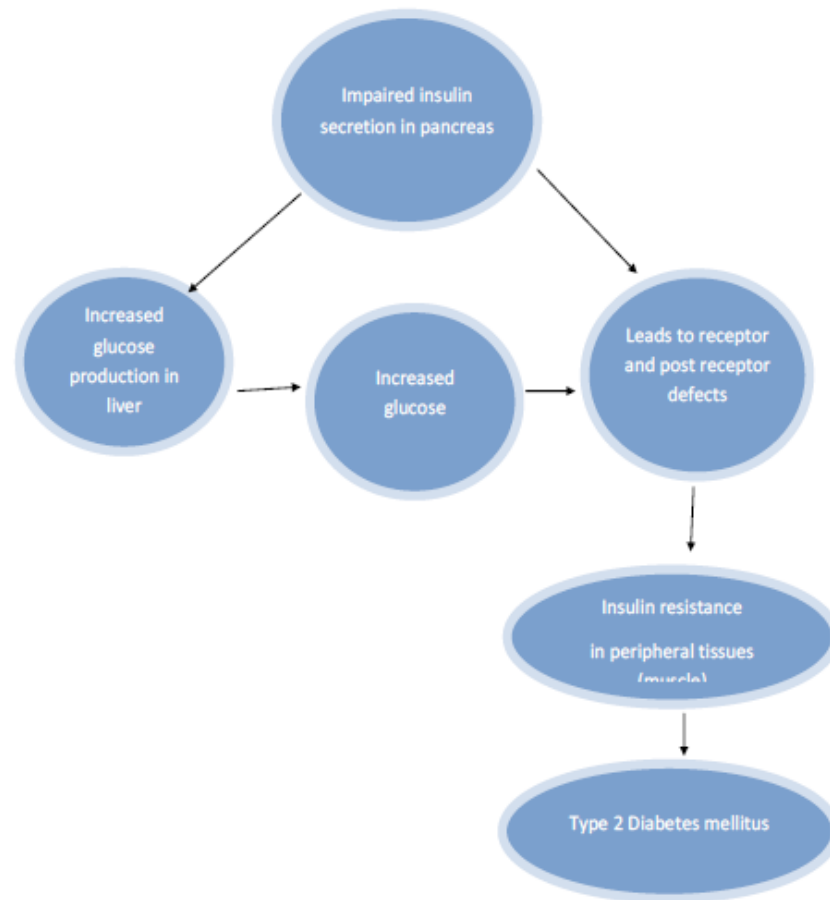


Figure 3. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus.

(Ozougwu, 2013)

Gambar 2.2
Patofisiologi DM Tipe 2

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis diabetes mellitus ditegakkan berdasarkan hasil identifikasi adanya hiperglikemia kronik. *World Health Organization* (WHO) dan *American Diabetes Assosiation* (ADA) telah menetapkan bahwa diabetes diindikasikan bila nilai glukosa plasma puasa lebih atau sama dengan 7 mmol/L, dan pemantauan lebih lengkapnya dalam tabel berikut

Tabel 2.1 Penggolongan diabetes dan intoleransi glukosa 2 jam dari WHO dan puasa dari ADA. Untuk mengonversi konsentrasi glukosa dari mmol/L menjadi mg/dL, kalikan dengan 18

	Sampel darah		
	Plasma	Kapiler	Total
Glukosa darah puasa (mmol/L)			
Normal	<6,1	<5,6	<5,6
Gangguan glikemi puasa	6,1-6,9	5,6-6,0	5,6-6,0
Diabetes	$\geq 7,0$	$\geq 6,1$	$\geq 6,1$
Glukosa darah 2 jam			
Normal	<7,8	<7,8	<6,7
Gangguan toleransi glukosa	7,8-11,0	7,8-11,0	6,7-9,9
Diabetes	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$	$\geq 10,0$

(Bilous R, Donelly R, 2014)

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) dalam Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia (2015) menyatakan bahwa berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

- Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Tabel 2.2 Kriteria Diagnosis DM

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP).

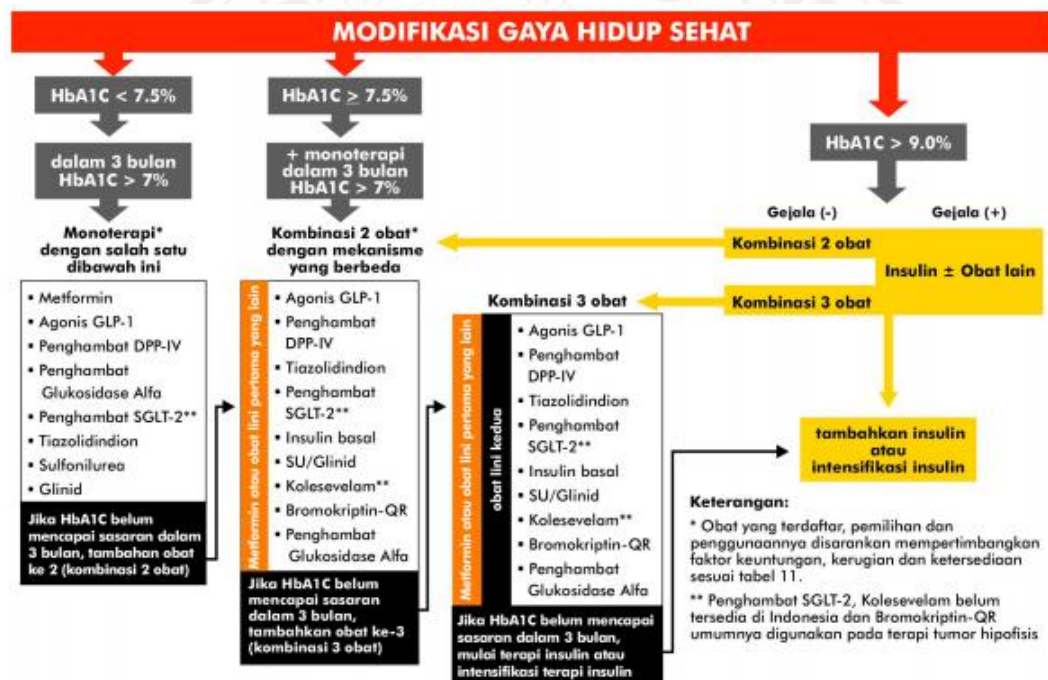
(PERKENI, 2015)

2.1.7 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan DM yang utama ada 4 hal, yaitu:

- 1) Edukasi masalah yang berkaitan dengan DM
- 2) Terapi gizi medis
- 3) Peningkatan aktivitas jasmani, bertujuan untuk meningkatkan aliran darah sehingga reseptor insulin tersedia lebih banyak dan glukosa dapat masuk ke dalam sel.
- 4) Terapi farmakologis (PERKENI, 2015).

Algoritma penatalaksanaan dapat dilihat pada Gambar 2.1



(PERKENI, 2015)

Gambar 2.3
Algoritma penatalaksanaan DM Tipe 2 di Indonesia

2.2 Minyak Zaitun

Pohon zaitun, *Olea europaea*, menghasilkan buah zaitun. Zaitun tumbuh secara luas di Mediterania dan sebagian dari Asia. Secara historis, produk-produk

dari *Olea europaea* telah digunakan sebagai afrodisiak, emolien, pencahar, nutrisi, obat penenang, dan tonik. Buah zaitun sendiri dapat dikonsumsi seluruhnya baik sebagai buah hitam yang sudah masak atau sebagai buah hijau yang masih mentah (Waterman, Lockwood, 2007). Dalam konteks agama, pohon zaitun dan buahnya (zaitun) diriwayatkan selama beberapa kali dalam Alkitab, baik di Perjanjian Baru dan Perjanjian Lama, serta dalam Al-Qur'an Surat Al-Nur ayat 35 Zaitun dipuji sebagai buah yang diberkahi (Ghanbari et al, 2012).



(Elena, 2003)

Gambar 2.4
Minyak Zaitun

Pada beberapa penelitian kesehatan masyarakat disebutkan bahwa diet tradisional orang di daerah Mediterania menggunakan minyak zaitun sebagai salah satu bahan makanan yang paling penting (Ghanbari et al., 2012). Meskipun ada variasi makanan antara negara-negara Mediterania, ciri umum adalah tingginya konsumsi minyak zaitun, baik sebagai tambahan atau sebagai bahan memasak utama (Waterman, Lockwood, 2007). Keys et al (dalam Waterman, Lockwood, 2007) melakukan penelitian di tujuh negara, yang mengungkapkan bahwa diet Mediterania terkait dengan insiden berkurangnya penyakit degeneratif.

2.2.1 Taksonomi Tanaman Zaitun (*Olea europaea*)

Kingdom : Plantae

Phylum : Magnoliophyta

Class : Rosopsida

Order : Lamiales

Family : Oleaceae

Sub-family : Oleideae

Genus : Olea

Spesies : *Olea europaea* (Green, dalam Chiappetta dan Kantharia, 2012)

2.2.2 Tingkat Kualitas Minyak Zaitun

a. *Extra virgin*: Dihasilkan dari zaitun berkualitas utama. Hanya boleh memiliki keasaman alami kurang dari 1%

b. *Virgin*: Diproses secara mekanik (dengan teknik perasan) tanpa panas, yang mengubah tingkat keasaman menjadi antara 1-5%

c. *Pure*: Campuran dari minyak zaitun sulingan (diolah dengan uap dan bahan kimia). Tingkat keasaman berkisar 3-4%. Paling sering digunakan untuk memasak.

d. *Extracted and refined*: dibuat dari sisa perasan pertama, dengan menggunakan pelarut kimia.

e. *Pomace* : dibuat dengan ekstraksi kimia dari residu yang tersisa setelah perasan dan pemrosesan kedua. Mengandung keasaman 5-10% (Orey dan Cal, 2008).

2.2.3 Komposisi Minyak Zaitun

Komposisi rata-rata buah zaitun meliputi air (50%), protein (1,6%), minyak (22%), karbohidrat (19,1%), selulosa (5,8%), zat anorganik (1,5%) dan senyawa fenolik (1-3%) . Senyawa penting lain yang ada dalam buah zaitun antara lain pektin, asam organik, dan pigmen. Kandungan fenolik terbesar adalah *oleuropein*, β -(3,4-dihidroksifeniletanol), (*hydroxytyrosol*) dan *p*-hidroksifeniletanol (*tyrosol*) (Ghanbari et al., 2012). Deskripsi senyawa fenolik adalah sebagai berikut

Tabel 2.3 Kandungan Fenolik Utama pada pada Buah Zaitun

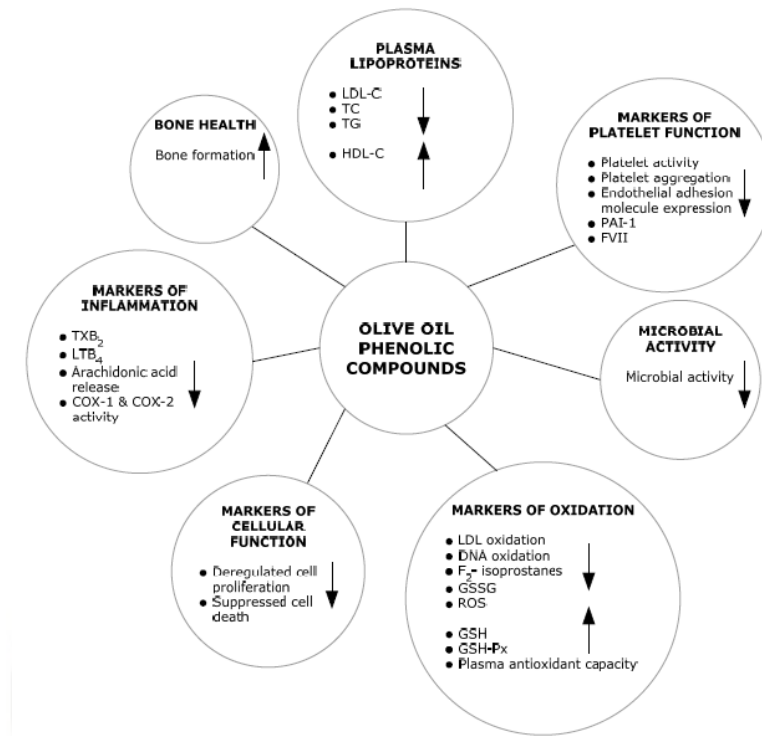
Hydrophilic		Lipophilic
- Golongan Phenolic alcohols:	- Golongan Flavonoids:	- Golongan Tocopherols
Hydroxytyrosol	Apigenin	(α , β , γ , δ)
Tyrosol	Luteolin	
- Golongan Secoroidoids:	- Golongan Phenolic acids	- Golongan Tocotrienols
Oleuropein	Gallic acid	(α , β , γ , δ)
Ligstroside aglycon	Vanillic acid	
- Golongan Lignans	Benzoic acid	
(+)-1-pinoresinol	Caffeic acid	
(+)-1-acetoxypinoresinol	Cinnamic acid	
	Coumaric acid	

(Bulotta et al, 2008)

Hidroksitirosol dan tyrosol merupakan senyawa fenolik yang paling tinggi dibandingkan dengan yang lainnya, masing-masing sebanyak 76,73 dan 19,48 mg/100g buah zaitun (Ghanbari et al, 2012).

Telah dibuktikan bahwa senyawa fenolik pada minyak zaitun memiliki bioavaibilitas tinggi pada manusia. Tingginya bioavaibilitas ini menguatkan bukti senyawa fenolik menguntungkan untuk kesehatan (Cicerale, Lucas, dan Keast, 2010).

2.2.4 Efek Farmakologi Minyak Zaitun

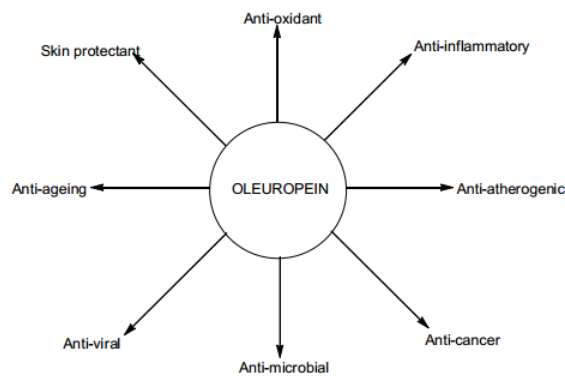


(Cicerale, Lucas, dan Keast, 2010)

Gambar 2.3
Efek Senyawa Fenolik Minyak Zaitun

Penelitian telah menunjukkan bahwa senyawa fenolik minyak zaitun memiliki aktivitas biologis penting yang dapat memberikan suatu efek pencegahan dalam hal perkembangan penyakit degeneratif kronis (Cicerale, Lucas, dan Keast, 2010).

Kandungan fenolik, terutama oleuropein mempunyai efek farmakologis seperti, antioksidan, antiinflammasi, antiatherogenik, antikanker, antimicroba, dan antivirus (Omar, 2010).



(Omar, 2010)

Gambar 2.4
Efek Farmakologi Oleuropein

Hidroksitirosol dan oleuropein dapat menghambat radikal bebas dan menghambat *Low Density Lipoprotein* (LDL) oksidasi. Keduanya lebih kuat menghambat radikal bebas daripada endogen antioksidan vitamin E dan antioksidan eksogen *Dimethyl Sulfoxide* (DMSO) dan *Butylated Hydroxytoluene* (BHT) (Waterman dan Lockwood, 2007).

Selain itu, kandungan minyak zaitun yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah antara lain *oleuropein* (OL), *hidroxytyrosol* (HL), dan *tyrosol* yang merupakan antioksidan yang dapat menghambat pembentukan ROS untuk dapat melindungi molekul sel seperti lemak, protein atau DNA dan mencegah perkembangan penyakit degeneratif. (Bulotta, 2014). Kandungan minyak zaitun ini juga dapat meningkatkan glutathione (GSH) di mana GSH ini melindungi glukokinase (Lenzen, 2007; Cicerale, 2010).

2.3 Aloksan

Aloksan adalah bahan kimia diabetogenik paling terkenal dalam penelitian diabetes. Aloksan adalah senyawa kimia hidrofilik dan tidak stabil dengan bentuk menyerupai molekul glukosa. Kemiripan ini membuat *Glucose Transporter 2*

(GLUT 2) di plasma membran sel beta pancreas menerima aloksan dan membawanya ke dalam sitosol. (Lenzen, 2007; Rohilla dan Ali, 2012).

Tabel 2.4 Sifat Kimia Aloksan

Nama kimia	2, 4, 5, 6-Tetraoxypyrimidine; 2, 4, 5, 6-pyrimidinetetrone
Struktur kimia	Turunan oksigen pirimidin; turunan asam barbiturat (5-asam ketobarbiturat)
Sifat kimia	Sangat hidrofilik, analog glukosa toksik beta sel; asam lemah; senyawa kimia yang tidak stabil, stabil di pH yang asam
Model toksisitas	Membentuk ROS

(Lenzen, 2007)

Aloksan memiliki dua efek patologis yang berbeda, yaitu secara selektif menghambat sekresi insulin yang diinduksi glukosa melalui penghambatan spesifik glukokinase, dan menginduksi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang mengakibatkan nekrosis selektif sel beta pankreas (Lenzen, 2007).

Menurunnya glukokinase merupakan efek patologi yang berperan paling kuat pada *reaksi* aloksan dengan grup thiol. Aloksan memiliki sebuah pusat *5-carbonyl group* yang bereaksi cepat dengan grup thiol. Glukokinase merupakan enzim thiol yang paling sensitif dalam sel beta pankreas. Menurunnya glukokinase mengakibatkan penurunan oksidasi glukosa dan pembentukan *Adenosine Triphosphate* (ATP), dengan cara demikian terjadi penekanan sinyal ATP yang mencetuskan sekresi insulin (Lenzen, 2007).

Terbentuknya ROS diawali dengan bereaksinya aloksan di dalam sebuah siklus reaksi dengan produk reduksinya yaitu *dialuric acid*. Selain itu, aloksan

juga dapat membentuk ROS dengan cara bereaksi dengan grup thiol dalam protein seperti enzim dan albumin (Lenzen, 2007).

Kedua efek patologi tersebut berkelanjutan hingga membentuk kematian sel beta pankreas. Hal ini mengakibatkan sekresi insulin menurun sehingga kadar glukosa darah tikus meningkat (Lenzen, 2007).

2.4 Diabetes pada Tikus

Miniaturisasi teknik metabolik yang digunakan dalam tikus telah mengakibatkan kemajuan penting dalam pemahaman kita tentang patofisiologi diabetes dan komplikasi yang terkait (Ayala et al, 2010). Patofisiologi terjadinya diabetes pada tikus sendiri dapat dijelaskan melalui efek patologis dari pemberian aloksan terhadap tikus yang sudah dijelaskan pada sub bab sebelumnya.

Kesamaan antara etiopatogenesis diabetes pada manusia, dan tikus, di mana gen berkontribusi terhadap penyakit ini sudah dinyatakan hingga tingkat sel punca haemopoietik. Hal ini menunjukkan bahwa model penelitian dengan tikus merupakan alat berharga untuk mempelajari diabetes. Berbagai kesamaan dengan kondisi diabetes pada manusia, seperti fakta bahwa fenotipe pada tikus juga tergantung pada latar belakang genetik, jenis kelamin dan umur hewan. Tikus model diabetes juga memberi kita kesempatan untuk mempelajari mekanisme molekuler yang mengarah pada diabetes hingga tahapan penyakit dari onset, perkembangannya dan komplikasinya (Chatzigeorgiou et al, 2011).

Selain itu, Bowe et al (2014) menjelaskan bahwa homeostasis glukosa pada tikus sama dengan manusia, ditentukan oleh 2 faktor yaitu, sensitivitas target jaringan terhadap insulin dan *release* insulin dari pankreas pada respon glukosa yg masuk.

Diabetes sendiri akan mempengaruhi metabolisme glukosa. Perubahan dalam metabolisme glukosa dapat dideteksi dengan metode skrining sederhana yaitu dengan pengukuran glukosa puasa. Sebelum dilakukan pengukuran, hewan dipuasakan terlebih dahulu. Hal ini dilakukan agar mengurangi variabilitas dalam hasil analisis tertentu seperti konsentras glukosa dan trigliserida yang sangat sensitif terhadap durasi puasa. Periode puasa yang baik yaitu, puasa malam hari selama 16 jam. Perubahan konstitusi darah pada puasa 16 jam lebih stabil atau tidak drastis. Puasa 4 jam dan 8 jam hanya mengakibatkan perubahan berat badan pada tikus tanpa perubahan konstitusi darah, sedangkan puasa 24 jam dan 48 jam mengakibatkan perubahan konstitusi darah yang drastis. Oleh karena itu, puasa 16 jam dianjurkan untuk studi praklinis yang melibatkan evaluasi patologi klinis. Periode puasa ini memberikan kenyamanan pada tikus di mana tikus dapat dipuasakan selama malam hari dan *sample* darah dapat diambil di pagi hari (Ayala et al, 2010; Bowe et al, 2014; Kale et al, 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh Brăslasu et al (2007) menunjukkan bahwa glukosa darah normal pada tikus sebesar 117 mg/dl. Gula darah tikus dikatakan hiperglikemi apabila melebihi 175 mg/dl (Kumar dan Phady, 2011).

Lain halnya pada manusia, penelitian menunjukkan bahwa puasa dengan periode singkat misalnya setelah makan tengah malam dapat membuat kadar glukosa meningkat pada pagi hari. Sama halnya dengan puasa berkepanjangan yang dilakukan pada siang hari akan memberikan diagnosis yang tidak meyakinkan. Alasan inilah puasa pada manusia sebelum pemeriksaan darah direkomendasikan antara 8-16 jam setelah makan malam (Sikaris, McNeil, dan Lu, 2014).